Untersuchungen des Androgen / Östrogen Quotienten bei 26 männlichen und 21 weiblichen Patienten mit Akne vulgaris

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Jürgen Lauenstein

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Hautklinik der Universität des Saarlandes

Direktor: Prof. Dr. med. F. Nödl

Untersuchungen des Androgen / Östrogen Quotienten bei 26 männlichen und 21 weiblichen Patienten mit Akne vulgaris

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von

Jürgen Lauenstein

geb. am 1. 5. 1943 in Kaltenkirchen

Dekan: Prof. Dr. H. Kulenkampff

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. Zaun

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 12.2.1971 abgelegt.

Inhaltsangabe

		Seite
I	Einleitung	1
II	Bisherige Literatur über Hormonanalysen bei Aknekranken	9
III	Material und Methodik	17
	1. Versuchspersonen	
	2. Versuchszeitraum	
	3. Chemische Methoden	
IV	Ergebnisse	28
	1. Ausscheidung der 17 - KS bei 26 männlichen Patienten	
	2. Ausscheidung der 17 - KS bei 21 weiblichen Patienten	
	3. Ausscheidung der Gesamtöstrogene bei 26 männlichen Patienten	
	4. Ausscheidung der Gesamtöstrogene bei 21 weiblichen Patienten	
	5. Quotient Androgen / Östrogen	
V	Diskussion	43
VI	Zusammenfassung	47
VII	Literaturangaben	48

I Einleitung

Die Akne vulgaris zählt zu den meistverbreiteten Dermatosen. Der Name kommt nach Schönfeld aus dem Griechischen. Wahrscheinlich ist das Wort durch Übersetzungsfehler aus dem Wort "Akme" = Höhepunkt entstanden. Griechische Ärzte wollten damit ausdrücken, daß die Krankheit auf dem Höhepunkt des Lebens entsteht (1, 33).

Die A. v. beginnt in den Pubertätsjahren und bleibt dann meist acht bis zehn Jahre oder länger bestehen (2, 16, 21, 32, 35). Die Hautveränderungen haben ihren Höhepunkt im Alter von 18 - 21 Jahren. Bis zum 30. Lebensjahr kann die A. v. fortwährend Schübe und Schwankungen des Befundes aufweisen. Danach nimmt die Neigung zur Aknebildung erheblich ab (5). Eine fast regelmäßige Exacerbation ist bei vielen Frauen kurz vor oder während der Menstruation zu beobachten, was den Einfluß der Geschlechtsdrüsenhormone auf den Verlauf der A. unterstreicht (10, 18).

Bloch (zit. bei 6) wies auf Grund eingehender statistischer Untersuchungen an 4000 Jugendlichen beiderlei Geschlechts nach, daß zwischen Beginn und Verlauf der A. v. einerseits und dem Eintritt der Pubertät andererseits ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht. Leichte Formen der A. fand er bei 60 % aller Mädchen und 69 % aller Knaben, schwere Formen bei 8 % aller Mädchen und 20 % aller Knaben.

Warshaw (zit. bei 27) untersuchte 1981 Jugendliche im Alter von 16 - 17 Jahren. 44 % aller Jungen, 30 % aller Mädchen hatten eine A. v. Nach Gartmann (28) beträgt das Durchschnittsalter bei Männern 21,1 Jahre und bei Frauen 21,4 Jahre. Er untersuchte 439 Patienten im Alter von 12,4 bis 39 Jahren.

In ihrer leichten Verlaufsform ist die A. v. bei jungen Menschen so häufig anzutreffen, daß sie beinahe als physiologisch zu bewerten ist (20, 24). Auch in schweren Fällen sind die subjektiven Beschwerden meist unerheblich; die Erkrankung stellt aber eine starke seelische Belastung für die jugendlichen Patienten dar und hat häufig sehr nachteilige Auswirkungen auf das soziale und wirtschaftliche Fortkommen der Erkrankten, insbesondere wenn sie in "kontaktfreudigen" Berufen tätig sind (Beamte, Verkäuferinnen, Erzieher etc.), da die gesellschaftliche Entwicklung der letzten Jahrzehnte den Wunsch nach einem gepflegten, gewinnenden Äußeren außerordentlich verstärkt hat (5).

Pathogenese:

Die A. v. zeigt eine charakteristische regionäre Verteilung. Ihre Prädilektionsstellen sind die Stirn, zentrale Partien des Gesichts, das Kinn, die obere Hälfte der Brust und des Rückens (21). Dieses sind die Körpergegenden, die besonders reich an Talgdrüsen sind und in denen die Talgdrüsen während der Pubertät eine enorme Vergrös-

serung erfahren : ihr Volumen wächst um das Dreifache des Volumens im Kindesalter. Hyperplasie der Talgdrüsen ist eine Bedingung für das Entstehen der A. v. (24). Entsprechend ist sie mehr oder minder mit einer Seborrhoe verbunden (15, 23). Bei Frauen soll die Talgausfuhr bis zum 25. Lebensjahr stark ansteigen, bei Männern kontinuierlich bis zum 35. bis 40. Lebensjahr (27).

Eine weitere Voraussetzung ist die Hyperkeratose der Haarbalgöffnungen. Durch übermäßige Hornbildung wird der Follikelkanal verengt und der Talgaustritt behindert : es kommt zur Stauung. Ein Gemisch von Talg- und Hornmassen sammelt sich im Kanal, erweitert ihn und führt zur Entwicklung von Comedonen. Dieser Prozeß kann nur an ruhenden (telogenen) Haarfollikeln ablaufen (24), da das wachsende Haar die Comedonenbildung rein mechanisch verhindert.

Nach dem klinischen Aspekt unterscheidet man:

1. die A. punctata oder Comedonenakne: hier sind die makroskopisch sichtbaren Mitesser (Comedo) vorherrschende Effloreszenzen (27, 33, 35)

2. die A. papulosa und papulo-pustulosa: hier besteht eine perifollikuläre Entzündung. Rote Knötchen und Pusteln mit oft nur geringer Eiterbildung stehen im Vordergrund, jedoch sind immer auch Comedonen sichtbar.

3. die A. indurata, charakterisiert durch harte, tiefgelegene, schmerzhafte, entzündliche Knoten, die sich nach Drücken und Quetschen vergrößern und durch Eigenmanipulation fast nie zur Entleerung zu bringen sind, weil sie zu tief liegen (27). Häufig kommt es dabei auch zum Auftreten fluktuierender Cysten infolge zentraler Erweichung.

4. die A. conglobata, die sich nicht auf die "seborrhoischen Zonen" beschränkt und fast ausschließlich bei Männern - auch im mittleren und höheren Lebensalter - vorkommt, bleibt in diesem Zusammenhang außer Betracht, da ihre Zuordnung zur A. v. - Gruppe nicht unbestritten ist, obwohl zweifellos Übergänge zur A. indurata bestehen.

Ätiologie:

Im vorausgegangenen Schrifttum werden eine Reihe von Faktoren als ursächlich bedeutsam für die Akne genannt, von denen es heute als sehr zweifelhaft angesehen werden muß, ob sie tatsächlich einen Einfluß auf Entstehung oder Unterhaltung der A. v. nehmen. Hier sind die auf Einzelbeobachtungen basierenden und - was bei der Häufigkeit der A. v. ein leichtes sein müßte - an größerem Krankengut durch systematische Untersuchungen bisher niemals bestätigten Angaben über intestinale und psychische Störungen als Ursache der Akne anzuführen. Auch die mehrfach vertretene Anschauung, daß mikrobielle Erreger die Akne

verursachen, hat heute der Erkenntnis weichen müssen, daß die regelmäßig bei Akne nachweisbaren Corynebakterien und Staphylokokken Saprophyten sind.

Als gesichert kann nach dem derzeitigen Stand des Wissens lediglich gelten, daß hormonelle Faktoren in der Ätiologie der A. v. eine bedeutende Rolle spielen. Auch diesbezüglich sind aber - trotz zahlreicher eingehender Untersuchungen in den vergangenen Jahrzehnten (s. u.) - noch viele Einzelfragen offen.

Hinweise auf die hormonelle Bedingtheit der Akne ergaben sich zunächst aus ihrem Auftreten in der Pubertät.

Daß bestimmte Hormone für die Talgsekretion und das Auftreten einer A. v. von Bedeutung sind, nimmt auch W. Jadasohn an (4), der die Talgfilmdichte in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter untersuchte. Als wesentlicher ätiologischer Faktor wird heute von vielen Autoren eine komplette Hormonstörung angenommen, bei der Störungen bezüglich Produktion sowohl der Androgene als auch der Östrogene bestehen, die Androgene aber im Übergewicht sind (22, 30). Zahlreiche Versuche und Hypothesen wurden aufgestellt, um diese Annahme zu erhärten.

So erreichte Rothmann (11) durch Testosterongaben bei weiblichen Ratten eine 400 %ige Vergrößerung der Talgdrüsen gegenüber den Kontrollschnitten von unbehandelten Tieren. Virilisierende Tumoren der Ovarien und der NNR

sind oft von einer A. begleitet. So berichten Appaix und Mitarbeiter (zit. bei 11) über 13 Patienten im Alter von 41 bis 57 Jahren, die wegen Stimmveränderung nach Androgengaben in ihre Behandlung gekommen sind. Bei acht Frauen bestand eine A. und (oder) eine Seborrhoe. Rony und Zakoon (19) haben bei Kindern und Erwachsenen nach Applikation von Testosterongaben ein Öligwerden der Haut und Zunahme von Größe und Zahl der Talgdrüsen festgestellt.

Wenn eine Erhöhung des Androgenspiegels eine Entstehung der A. v. fördert, müßte eine Senkung die A. bessern. Eine solche Senkung ist beobachtet worden nach Vitamin A Gaben. In der Folge trat eine erhebliche Besserung der A. ein (12).

Östrogene bewirken, wie Schirren (34) mehrfach betont hat, ein Nachlassen der Talgdrüsenaktivität, ein Kleinerwerden der Follikelmündung und ein Verschwinden der Stratum - corneum - Hypertrophie. Also kann beim Absinken des Östrogenspiegels die A. stärker aufblühen. Tierversuche zeigten auch, daß die östrogenen Hormonsubstanzen die Talgdrüsen atrophieren lassen (13, 24).

Dabei ist zu diskutieren, ob nicht die Östrogene lediglich dadurch wirksam sind, daß sie die Gonadotropinausschüttung - und damit sekundär die Testosteronbildung - hemmen.

Als weitere eklatante Beispiele, die zeigen sollen, daß Hormonstörungen bei der iuvenilen A. eine wichtige Rolle spielen, werden genannt:

1. Kastraten bekommen keine A. (6, 31)
2. Bei Eunuchen ist durch Testosterongaben A. auslösbar (17)
3. Bei ovarieller Agenesie gibt es keine A. (24, 31)
4. Auftreten von A. bei einem Nebennierenrindentumor (25, 31)
5. A. nach ACTH und Cortisonbehandlung möglich (8, 31, 34)
6. Praemenstruelle Verschlimmerungen (5, 9, 10)
7. Besserung oder Heilung während der Gravidität
8. Auftreten der A. bei Frauen nach längerer Behandlung mit Testosteron (31)

Schlüsse auf die Ätiologie der Akne sind daraus in gewissem Umfange möglich. Zahlreich sind die Versuche, mit quantitativen Hormonnachweisen die Entstehungsbedingungen der A. zu klären und im Tierexperiment den Einfluß der Hormone auf den Follikelapparat zu erforschen (1).

Als wichtigste Frage ist dabei zu beantworten: Wie verhalten sich Östrogene und Androgene? Ist die Relation Androgene zu Östrogenen gestört?

Die Durchsicht des Schrifttums vermittelt bisher keine eindeutige Klärung. Erschwerend für die Beurteilung der vorliegenden Ergebnisse ist, daß von verschiedenen Autoren unterschiedliche Bestimmungsmethoden angewandt wurden, die Zahl der untersuchten Kranken zu klein war und vielfach das Lebensalter und bei Frauen die Abhängigkeit der Befunde vom Cyclus nicht genügende Berücksichtigung fanden (s. Kap. II).

II Bisherige Literatur über Hormonanalysen bei Aknekranken

Die Schrifttumsangaben stimmen durchwegs darin überein, daß hormonelle Störungen Ursache der A. v. sind. Widersprüchlich sind die Ergebnisse der Laboruntersuchungen. Es ist noch nicht einmütig beantwortet, ob die gesteigerte Androgen - oder die herabgesetzte Östrogenproduktion oder beide gleichzeitig als Ergebnis der gestörten hormonalen Korrelationsvorgänge zu betrachten seien.

Mit als erste beschäftigten sich Rosenthal und Kurzrock 1933 (29) mit dem Problem der hormonellen Störung bei Aknepatienten. Sie stellten bei 27 von 34 weiblichen Erkrankten im Alter von 11 bis 33 Jahren im Urin keine Östrogenausscheidung fest. Bei einer Person wurde ein stark verminderter Wert, bei 6 Personen normale Werte gefunden. 1933 kontrollierten Rosenthal und Neustaedter (47) den Östrogengehalt des Blutes bei 29 weiblichen Aknepatienten mit normalen Menstruationscyclen im Alter von 11 bis 34 Jahren. Bei 11 Kranken fand sich kein Östrogen, bei 16 stark reduzierte Werte und nur bei 2 Kranken normale Werte. Hierzu ist noch festzustellen, daß die Ergebnisse mit Hilfe von Tierversuchen ermittelt wurden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam 1937 Mc Carthy. Er benutzte den Frank Goldberg Test zur Untersuchung von 72 Aknepatienten. Seine Ergebnisse zeigten, daß 78 % der Frauen und

41 % der Männer eine mangelnde Funktion der Hypophyse oder Keimdrüse aufwiesen. Bei den Frauen überwogen die Keimdrüsenstörungen.

1939 führten Wile, Snow und Bradbury (49) Untersuchungen über Androgen - und Östrogenausscheidungen durch. Die Ausscheidungswerte von 9 männlichen und 10 weiblichen Aknepatienten verglichen sie mit den Werten von gesunden Männern und Frauen. Die Androgenwerte von den männlichen Patienten lagen bei einem Durchschnittswert von 100 "Hahnenkammeinheiten", die Werte der Gesunden bei 87 "Hahnenkammeinheiten"; die Östrogenwerte lagen bei den männlichen Patienten bei 5,6 "Ratteneinheiten", bei den Gesunden bei 8,7 "Ratteneinheiten". Ähnlich war das Verhältnis der Werte bei den Frauen. Die Androgenwerte lagen bei den weiblichen Patienten bei 57,4 "Hahnenkammeinheiten", bei Gesunden bei 44,5; die Östrogenwerte bewegten sich bei den weiblichen Patienten um 12 "Ratteneinheiten", die Werte der Gesunden um 16.

Wile, Snow und Bradbury vertraten die Meinung - wie viele andere Autoren auch -, daß die einzelnen Ergebnisse nicht so viel aussagen wie die Relation von Androgenen zu Östrogenen. Der Quotient Androgen zu Östrogen war bei Frauen wie Männern beträchtlich erhöht, verglichen mit dem Quotienten der Gesunden.

Hierzu ist noch festzustellen, daß die Ergebnisse in biologischen Tests an der kastrierten Ratte bzw. durch Mes-

sung des Hahnenkammwachstums bei Kapaunen, wobei Länge und Höhe des Kammes in Beziehung zum Körpergewicht gebracht wurde, ermittelt worden sind.

Lawrence und Werthessen (40) zeigten 1940, daß das Gleichgewicht von Androgenen zu Östrogenen bei Aknebefallenen gestört ist und zwar zu Gunsten des Androgenhormons, wobei es sich eher um eine Verminderung der Östrogene als um eine Vermehrung der Androgene handelt. Zum selben Ergebnis kam Aron - Brunetière (41), der feststellte, daß der Hormonquotient im Sinne einer relativen und absoluten Verminderung der Werte des Nenners verändert wird. Mit Tzank und Fitoussi stellte er bei 58 weiblichen Patienten 29 mal ein totales, 7 mal ein subtotales, 18 mal ein partielles Östrogendefezit fest; viermal waren die Werte normal (41).

Diese Ergebnisse bestätigte Dubovyi (50) 1955 mit neuen Methoden. Er stellte bei 23 männlichen und 26 weiblichen Aknepatienten zwischen 17 und 40 Jahren eine Untersuchung von Geschlechtssteroiden im Urin, von der Haut und im Blutserum an und verglich diese Befunde mit denen von 34 gleichaltrigen Gesunden. Bei allen aknekranken Frauen waren die 17 - KS im Harn, Hautfett und Blutserum stark vermehrt. Von 25 Patientinnen zeigten nur vier annähernd normale Östrogenwerte, während bei 21 stark erniedrigte Werte vorlagen. Diese Ergebnisse der Arbeit von Dubovyi wurden 1956 durch Th. Schreuß (35) wiederum bestätigt.

Schreuß untersuchte 20 Patienten mit A. v. Als Methode wählte er die orale Cytodiagnostik. Bei 17 Kranken zeigten sich verringerte Follikeleinwirkungen; 17 Fälle von A. conglobata ergaben die gleichen Verringerungen. Ergänzend wurde die Androgenausscheidung im Harn bei 7 von 11 Aknepatienten vermehrt gefunden, desgleichen bei 6 von 7 A. conglobata - Fällen. Es handelte sich hier nicht nur um eine relative, sondern um eine tatsächlich echte Vermehrung, das heißt, die Durchschnittswerte lagen an der oberen Grenze oder oberhalb der Norm.

Kümmel (31) konnte 1966 bei 54 weiblichen Aknekranken ebenfalls eine Hypoöstrogenie feststellen. Bei 39,2 % zeigte sich ein ausgesprochenes hypohormonales Bild (Hypofollikulinie). Kümmel wandte ebenfalls die cytologische Untersuchungsmethode an. Aber im Gegensatz zu Schreuß und Dubovyi ergaben die zusätzlichen 17 - KS Bestimmungen keine pathologischen Werte. Sie bewegten sich mit 9 mg/die im Bereich der Norm.

Ebenso wie Kümmel stellte Kooij schon 1951 fest, daß bei seinen Hormonbestimmungen im Urin bei 18 Frauen und 14 Männern die Ausscheidungswerte der 17 - KS im Bereich der Norm lagen, während der Gehalt von Östrogenen im Urin zu niedrig war. Diese Ergebnisse ergaben einen Hinweis für ein relatives Überwiegen der 17 - KS, da sich der Gehalt von 17 - KS in der Regel parallel zur Androgenwirkung verhält (38). Bei einer weiteren Arbeit kamen Kooij und

Mitarbeiter (39) zu anderen Ergebnissen. Bei 30 Männern mit A. v. und 35 gesunden Männern im Alter von 18 bis 37 Jahren wurde die Menge der im Urin ausgeschiedenen 17 - KA und bei den meisten auch die östrogenen Substanzen bestimmt. Weder bei 17 - KS noch bei Östrogenen ergab sich eine Differenz zwischen Aknepatienten und Gesunden. Ebensowenig konnte bei einem Vergleich der 17 - KS - ausscheidung bei 18 weiblichen Individuen mit A. v. und 26 gesunden Frauen irgendeine Differenz festgestellt werden. Der Quotient Androgene zu Östrogenen war bei Gesunden und Kranken gleich, im Gegensatz zu den Ergebnissen von Wile, Snow und Bradbury, Aron-Brunetière, Lawrence und Werthessen.

White, Peterson, Neff (zit. bei 25) erhielten bei Androgenanalysen aus dem 24 Std. Urin Werte, die auf keinerlei Vermehrung der Androgene gegenüber Gesunden schließen ließen (13,1 mg). Mit zunehmendem Alter trat aber eine relative Vermehrung der 17 - KS ein.

Geringfügig erhöht waren die Androgenwerte im 24 Std. Urin bei A. v. Patienten, die H. Zimmermann (3) untersuchte. Es waren 124 Patienten im Alter von 17 bis 40 Jahren, 81 weibliche und 43 männliche. Die Untersuchungen brachten zwar nicht durchweg eine erhöhte Androgenausscheidung, aber bei über einem Drittel der Patienten waren die Werte im oberen Bereich der Norm oder über der Norm.

Sauter (37) fand bei seinen Untersuchungen die Werte der

17 - KS im Bereich der Norm. Sauter deutete dieses folgendermaßen: Die Androgenproduktion ist bei Patienten mit A. v. nur so gering erhöht, daß die 17 - KS - ausscheidung kaum verändert ist. Diese geringe Androgenvermehrung genügt schon, um die Talgdrüsenfunktion anzuregen. Für die Hypothese sprechen Untersuchungen von Dorfman und Mitarbeitern (zit. bei 11), die bei einer Frau mit Virilisierung und A. erhöhte Plasmatestosteronwerte, aber normale 17 - KS Werte im Harn feststellten.

Vadasz und Debreczeni (30) fanden die Durchschnittswerte der 17 - KS - ausscheidung akneerkrankter Frauen - verglichen mit den Durchschnittswerten gesunder - erhöht; gegenüber den Normalwerten von durchschnittlich 7,17 mg/die stellten sie bei den weiblichen Aknepatienten durchschnittlich 13,12 mg / die fest. Bei den 17 - KS - ausscheidungen akneerkrankter Männer wurden selbst bei schwersten Fällen gelegentlich normale Werte festgestellt. Gegenüber den Durchschnittswerten gesunder Männer (13,47 mg / die) betrugen die Werte männlicher Erkrankter 15,75 mg / die.

Unwahrscheinlich erhöhte Werte der 17 - KS stellten Marcial, Quioga, Guillot und Follmann fest. Bei 5 Frauen und 14 Männern, die an einer A. litten, lagen die Steigerungen der Werte zwischen 50 und 500 %. Während sich mit dem Eliminierungsverfahren nach Marenzi die Normalwerte zwischen 4 und 10 mg bewegten, soll die 17 - KS - ausschei-

dung Aknekranker eine Erhöhung bis zu 31 mg / die aufweisen (42) (unwahrscheinlich, methodischer Fehler ?).

Viele Hinweise bezüglich der Ätiologie der A. innerhalb des endokrinen Systems machte Amann (43, 44, 45), der in zahlreichen Mitteilungen die A. v. auf eine Hyperöstrogenie zurückführte. Die A. männlicher Patienten, bei denen eine Hyperöstrogenie zweifelsohne nicht in Frage kommt, wurde nicht berücksichtigt (30). Auch die INH - A. wird auf eine Überproduktion der Östrogene zurückgeführt, mit der Begründung, daß die von INH geschädigte Leber unfähig sei, für den Abbau der Östrogene in richtiger Weise zu sorgen, so daß eine Hyperöstrogenie auftritt, und diese eine A. v. provoziert. Dann müßte - was nicht der Fall ist - eine jede Leberschädigung eine A. v. nachziehen. Weiterhin gehen diese Ergebnisse nur von rein theoretischen Überlegungen aus. Als gutes Gegenbeispiel sei anzuführen, daß bei einer Gravidität, stets mit einem hohen Östrogenspiegel, die A. v. meist geringere Formen annimmt und keine Exacerbation durchmacht.

Die nicht geklärte Ätiologie der A. v., die unterschiedlichen Ergebnisse bei quantitativen Untersuchungen von Androgenen und Östrogenen veranlaßten uns, die Ausscheidung von Androgenen und Östrogenen nach der Methode von W. Zimmermann (52) und Ittrich (53) bei Akneerkrankten quantitativ zu untersuchen. Mit Hilfe der Zimmermannschen und Ittrichschen Methode lassen sich die Ausscheidungen

an 17 - KS und Östrogenen mit einer guten Empfindlichkeit und Genauigkeit durchzuführen.

III Material und Methodik

1. Versuchspersonen

Für die Durchführung von Versuchen über die Ausscheidung von Androgenen (11 - Hydroxy - Ätiocholanolon, Ätiocholanolon, Dehydroepiandrosteron, Androsteron) und Östrogenen (Östron, Östradiol, Östriol) schienen als Versuchspersonen diejenigen besonders geeignet zu sein, die an einer schweren A. v. litten. Die Patienten können in drei Gruppen eingeteilt werden:

a) Patienten, die sich in stationärer Behandlung befanden. Die Untersuchung an diesen Personen hatte den Vorteil, daß das genaue Sammeln des 24 Std. Urins von einem ganz gewissenhaft arbeitendem Personal übernommen wurde; dies ist eine wichtige Voraussetzung für unverfälschte Ergebnisse.

b) Patienten, die sich in ambulanter Behandlung befanden und zuverlässig erschienen und die eingehende Instruktionen über Ziel und Durchführung der Untersuchungen erhielten.

c) Studenten, die verläßlich erschienen, den 24 Std. Urin vollständig zu sammeln.

Um die Ergebnisse nicht zu verfälschen, durften die Versuchspersonen mit Hormonen nicht vorbehandelt sein. 26 akneerkrankte Männer und 21 akneerkrankte Frauen

stellten sich als Versuchspersonen zur Verfügung.

2. Versuchszeitraum

An zwei bzw. drei möglichst aufeinanderfolgenden Tagen wurde der 24 Std. Urin jeweils gesammelt, so daß man von jeder Versuchsperson zwei bzw. drei Proben erhielt. Zur Auswertung kamen bei den Männern 79 Einzelbestimmungen von 17 - KS und 59 Auswertungen bei den Frauen. Es waren ebenfalls 79 Einzelbestimmungen von Gesamtöstrogenen bei Männern und 59 Einzelbestimmungen von Gesamtöstrogenen bei Frauen.

Die individuellen Normalschwankungen an Gewicht und Körpergröße der einzelnen Personen wurden bei diesen Analysen nicht berücksichtigt. Die gesammelten 24 Std. Urine wurden am selben Tag in einem Kühlschrank bei ca. - 6 Grad Celsius gekühlt, einen Tag darauf in eine Tiefkühltruhe bei ca. - 18 Grad Celsius eingefroren. Zu bestimmter Zeit wurden die eingefrorenen Urine wieder aufgetaut und sofort auf ihren Gehalt an 17 - KS und Gesamtöstrogenen untersucht.

Hinzugefügt werden muß noch, daß das Sammeln der Urine bei den weiblichen Versuchspersonen nur im Zeitraum vom 1. - 9. Tag und 14. - 19. Tag des Cyclus stattfand und zwar an den Tagen, an denen die Östrogenwerte bei Gesunden zwischen 4 und 25 gamma betragen (54). Die ambulanten Versuchsteilnehmer hatten zu jeder Tages-

und Nachtzeit die Möglichkeit ihren Harn in besonders gekennzeichneten Kunststoffbehältern zu sammeln.

3. Chemische Methoden

Da die Ausscheidung der Harnhormone im Verlauf von 24 Stunden konstanter ist und charakteristischer als die von der Diurese abhängige Literkonzentration (52), wurde die Urinmenge zweckmäßigerweise von 24 Stunden gesammelt. Der Urin wurde in verschließbaren Kunststoffbehältern gesammelt. In das Sammelgefäß gab man vorher 1 ml Eisessig bzw. konzentrierte HCl, um eine Zersetzung durch Bakterien zu vermeiden, da diese die Steroide ab- und umbauen können. Besonderer Wert wurde auf die Überprüfung der Vollständigkeit des 24 Std. Urins gelegt. Eine einfache Kontrolle ist die Bestimmung des spezifischen Gewichtes, das sich bei richtiger Sammlung umgekehrt proportional der Flüssigkeitsmenge der einzelnen Tage verändern muß.

Als Methode zur Bestimmung der 17 - KS im Harn diente die von W. Zimmermann (1935, 1936) angegebene Farbreaktion mit m - Dinitrobenzol in der Modifikation von 1952 :

10 ml Harn wurden mit 1 ml 25 %iger HCl und 1 ml 10 %iger $CuSO_4$ - Lösung versetzt, 30 Minuten lang bei 100° C hydrolysiert, gründlich abgekühlt und schließlich mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wurde zu-

erst mit 20 ml 10 %igem NaOH und dann zweimal mit aqua dest. gewaschen. Nach Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen des Extraktes zur Trockne erfolgte die Farbreaktion mit m - Dinitrobenzol unter Verwendung von 3 n wässriger KOH und Äthanol. Die Messung der mit Äther extrahierten Zimmermann - Chromogene erfolgte im Eppendorf - Photometer bei 510 mmu.

Diese Methode erfaßt Stoffe von unterschiedlicher biologischer Aktivität, so neben dem aktiven Androsteron und Dehydroepiandrosteron das inaktive Ätiocholanolon.

Die Fehlergrenze der Zimmermannschen Methode liegt bei $\pm$ 5 %. Jedes Analysenergebnis ist durch eine Doppelbestimmung gesichert. Die Differenz der beiden Analysenwerte überstieg in keinem Falle die 10 % Grenze.

Als Methode zur Bestimmung der Gesamtöstrogene im Harn diente die Methode von Ittrich, modifiziert nach Brown (53).

a) Hydrolyse

10 ml Urin wurden mit 1 ml 25 %iger HCl versetzt und 30 Minuten bei 100° C hydrolysiert und anschließend gekühlt.

b) Extraktion

Die alkalische Phase wurde nun mit 10 ml Benzol /

Petroläther 5 Minuten geschüttelt. Die organische Phase wurde mit 5 ml 5 %igem NaOH nachgewaschen. Die beiden alkalischen Auszüge wurden vereinigt.

c) Reinigung und Abtrennung der phenolischen Steroide

Die alkalische Lösung wurde dann mit 4,5 - 5,0 ml 25 %iger HCl neutralisiert und mit Na - Bicarbonat auf pH = 8,0 eingestellt. Die Probe wurde dann mit 25 ml Äther 5 Minuten geschüttelt, die wässrige Phase abgesaugt und die Ätherphase wurde nacheinander mit 4 ml Na - Karbonatpuffer (pH = 10), mit 3 ml Ammoniumsulfat (8 %) und 2 mal mit je 2 ml aqua dest. gereinigt. Der Ätherextrakt wurde über Natriumsulfat getrocknet und mit 1 ml Hydrochinon in Alkohol (2 %) zur Trockne eingedampft.

d) Fluorometrische Bestimmungen

Der Rückstand wurde in 0,4 ml H_2O gelöst, dann mit 1 ml H_2SO_4 (96 %) versetzt und 40 Minuten im siedenden Wasserbad gekocht. Danach wurden die Proben kurz im kalten Wasser abgekühlt. Anschließend wurden mit 1,5 ml H_2O die Proben überschichtet und weiter abgekühlt. Sie wurden dann gut durchgeschüttelt. Nun wurden die Proben mit eisgekühltem p - Nitrophenol in Chloroform (2 %) unterschichtet und nochmals gekühlt. Die Proben wurden mindestens 20 Sekunden geschüttelt. Bei unzureichender Trennung der Phasen wurde etwa 3 Minuten bei ca. 3000 Umdre-

hungen / min zentrifugiert und dann sofort gemessen. Dabei wurde die organische Phase im Eppendorf - Photometer mit Fluoreszenzzusatz unter Verwendung eines Primärfilters Hg 546 mmu und eines Sekundärfilters 560 bis 3000 mmu analysiert, indem man die Fluoreszenz in 1 ml - Küvetten mit dem auf 100 Skalenteile eingestellten Östrogenfeststandard verglich.

Auch diese Analysenergebnisse wurden durch Doppelbestimmungen gesichert. Die Differenz beider Proben betrug nie mehr als 10 %.

e) Normalausscheidung von 17 - Ketosteroiden im Harn

Als Normalwerte dienten die von Kaiser, Rindt, Conrad und W. Zimmermann 1964 veröffentlichten Mittelwerte, die mit denselben chemischen Methoden ermittelt worden waren (56). Bekanntlich ist die 17 - KS - ausscheidung altersabhängig. Ein Vergleich von Ausscheidungswerten von Versuchspersonen verschiedenen Alters wurde dadurch möglich, daß die der Normalkurve entnommenen Mittelwerte des entsprechenden Lebensalters bezeichnet und alle Analysenwerte in % der mittleren Altersnorm ausgedrückt wurden.

Tabelle 1: 17 - KS - ausscheidung bei gesunden jungen Männern (nach Kaiser, Rindt, Conrad, W. Zimmermann)

Alter (Jahre)	Mittelwert in mg/24 h	Normalbereich in mg/24 h
17	7,2	4,8 - 9,6
18	7,9	5,3 - 10,5
19	8,7	5,8 - 11,6
20	9,5	6,3 - 12,7
21	10,2	6,8 - 13,6
22	10,6	7,0 - 14,2
23	10,9	7,2 - 14,6
24	11,0	7,3 - 14,7
25	11,1	7,4 - 14,8
26	11,1	7,4 - 14,8
27	11,0	7,3 - 14,7
28	11,0	7,3 - 14,7

Tabelle 2: 17 - KS - ausscheidung bei gesunden jungen Frauen (nach Kaiser, Rindt, Conrad, W. Zimmermann)

Alter (Jahre)	Mittelwert in mg/24 h	Normalbereich in mg/24 h
14	5,8	3,8 - 7,8
15	6,5	4,3 - 8,7
16	7,1	4,7 - 9,5
17	7,7	5,1 - 10,3
18	8,1	5,4 - 10,8
19	8,5	5,6 - 11,4
20	8,7	5,8 - 11,6
21	8,8	5,9 - 11,9
22	9,0	6,0 - 12,0
23	9,0	6,0 - 12,1
24	9,1	6,1 - 12,2
29	8,9	5,9 - 11,8

f) Normalausscheidung von Gesamtöstrogenen im Harn

Als Normalwerte dienten bei Männern die von Brown 1955 veröffentlichten Werte (57), die mit den auch von uns angewandten chemischen Methoden ermittelt worden waren; bei den Frauen die von Loraine und Bell 1963 veröffentlichten Werte (54), die ebenfalls mit derselben Methode ermittelt wurden.

Tabelle 3: Gesamtöstrogenausscheidung

Alter (Jahre)	Mittelwert in gamma/24 h	Normalbereich in gamma/24 h
Männer	10,3	6,0 - 17,8
20 - 50		
Frauen		
18 - 37		
Tag des Cyclus		
10. - 13.	63,5	28,0 - 99,0
20. - 26.	63,5	22,0 - 105,0
übrige Tage	14,5	4,0 - 25,0

g) Normalwerte des Quotienten Androgen / Östrogen

Als Normalwerte dienten bei Männern wie bei Frauen die Mittelwerte der 17 - KS - ausscheidung von

Kaiser, Rindt, Conrad und W. Zimmermann und die Mittelwerte der Gesamtöstrogene von Brown, Loraine und Bell.

Tabelle 4: Normalwerte des Quotienten Androgen / Östrogen

Männer:

Alter (Jahre)	in $\frac{mg}{gamma}$ / 24 h
17	699
18	767
19	845
20	922
21	990
22	1029
24 - 28	1068

Frauen:

Alter (Jahre)	in $\frac{mg}{gamma}$ / 24 h
15	448
17	531
18	559
19	586
20	600
23 - 29	621

h) Statistische Methoden

Die statistische Berechnung wurde unter Zuhilfenahme einer Arbeit "Zur Auswertung von Versuchsergebnissen" durchgeführt (58). Zur statistischen Sicherung von Unterschieden wurde ein Signifikanztest (Student - Test) vorgenommen. Die Bestimmung von $P = 2\alpha$ erfolgte unter Verwendung der "Wissenschaftlichen Tabellen" der Firma J. R. Geigy / Basel. Unterschiede mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % und höher werden als signifikant bezeichnet. Die einzelnen P - Werte sind dann bei den Ergebnissen jeweils angegeben.

IV Ergebnisse

1. Ausscheidung der 17 - KS bei 26 männlichen Patienten

Betrachtet man die Ergebnisse der 17 - KS - ausscheidung an Hand der Tabellen 4, 5 und 6, so findet man bei einer Versuchsgruppe von 8 19jährigen Patienten einen statistisch signifikanten Unterschied gegenüber den Ausscheidungswerten gesunder 19jähriger. Bei der Gruppe der 5 20jährigen Patienten sind die Unterschiede zwar nicht signifikant erhöht, doch weisen sie immerhin eine Wahrscheinlichkeit von 85 % auf (gefordert 95 %). Hier liegen die Werte von zwei Patienten im Bereich der Norm, von zwei Patienten im Bereich der oberen Norm und ein Wert lag über der Norm. Bei einer weiteren Gruppe von 7 Patienten im Alter von 24 - 27 Jahren konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, doch lagen die meisten Mittelwerte über 100 %. Bei dieser Gruppe war ein Wert erniedrigt, ein Wert lag im unteren Normbereich, drei im oberen Normbereich, zwei Werte waren stark erhöht. Bei drei 17jährigen Patienten konnte wiederum kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, aber die Wahrscheinlichkeit eines Unterschiedes lag bei 85 %. Zwei Werte waren hier extrem erhöht. Bei einer weiteren Versuchsgruppe von drei Patienten im Alter von 18, 21 und 22 Jahren war ein Ausscheidungswert äußerst niedrig, zwei Werte ex-

trem erhöht. Die Prüfung der Signifikanz bei jedem einzelnen männlichen Probanden ergab für den ermittelten Unterschied eine Wahrscheinlichkeit von über 95 %. Die 20 übrigen Ergebnisse bewegten sich im Bereich der Norm.

Das Durchschnittsalter der 26 männlichen Patienten lag bei 20,9 Jahren, der Mittelwert aller 17 - KS - ausscheidungen bewegte sich im oberen Normbereich, zeigte einen Unterschied gegenüber Gesunden mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 %, war also nicht signifikant.

Tabelle 5

Ausscheidung von I7 - KS bei 26 Männern mit A. v. an 3 verschiedenen Tagen in mg/die mit einem Durchschnittsalter von 20,9 Jahren

Personen	Alter	I. Tag	2. Tag	3. Tag	Mittelwert	Mittelwert in % der Norm	
I	I7 J.	7,62	4,80	9,60	7,34	II6,6	n. s.
2	I7 J.	I5,26	2I,45	I8,I8	I8,29	252,8	s.
3	I7 J.	I2,67	I8,89	I7,80	I6,45	227,I	s.
				Mittelwert :	I2,39	II2,6	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten gesunder I7jähriger				t - Test: p kleiner als 0,I5	n. s.		
4	I8 J.	5,70	6,65	3,I5	5,20	67,I	n. s.
5	I9 J.	I4,28	I0,92	I2,I8	I2,46	I43,2	n. s.
6	I9 J.	I5,90	I7,78	8,52	I4,07	I6I,8	s.
7	I9 J.	I6,89	I6,53	II,47	I4,96	I7I,9	s.
8	I9 J.	I5,75	II,22	II,28	I2,75	I44,2	n. s.
9	I9 J.	9,80	8,30	I7,05	II,72	I34,3	n. s.
I0	I9 J.	I0,69	I4,70	I5,24	I3,54	I55,6	s.
II	I9 J.	5,87	II,67		8,77	I00,8	n. s.
I2	I9 J.	I5,80	I7,70	9,60	I4,40	I65,5	s.
				Mittelwert :	I2,33	I4I,4	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten gesunder I9jähriger				t - Test: p kleiner als 0,025	s.		
I3	20 J.	9,90	8,20	I7,04	II,83	I24,5	n. s.
I4	20 J.	II,75	II,34	II,32	II,47	I20,I	n. s.
I5	20 J.	I2,20	I4,86	I6,I6	I4,74	I55,I	s.
I6	20 J.	I0,93	8,I0	4,2I	8,35	87,8	n. s.
I7	20 J.	I2,II	6,85	7,79	8,92	93,9	n. s.
				Mittelwert :	II,06	II6,4	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten gesunder 20jähriger				t - Test: p kleiner als 0,I5	n. s.		
I8	2I J.	9,I0	I7,40	24,80	I7,I0	I57,8	n. s.
I9	22 J.	I0,52	I6,53	I6,I0	I4,28	I35,7	n. s.
20	24 J.	I5,35	II,92	I3,37	I3,2I	I20,9	n. s.
2I	24 J.	II,52	I8,58	I6,5I	I5,54	I4I,3	n. s.
22	25 J.	6,70	7,65	4,I5	6,I7	56,I	s. erniedrigt
23	25 J.	7,57	I8,23	I2,32	I2,84	II6,5	n. s.
24	26 J.	I2,57	I2,48	I2,96	I2,67	II5,2	n. s.
25	27 J.	8,I0	8,60		8,35	75,9	n. s.
26	28 J.	I6,36	I9,70	I7,89	I7,89	I63,5	s.

Bei dem Durchschnittsalter von 20,9 Jahren liegt der Mittelwert der Ausscheidungen aller 26 Patienten bei I2,36 mg/die bzw. I2I,2 %; t - Test: p kleiner als 0,I0 n. s.

Tabelle 6

Ausscheidung von I7 - KS im Harn von 26 Männern

Zahl der Pat.	Erniedrigte Werte	Untere Normwerte	Normwerte	Obere Normwerte	Über Norm
3 im Alter	unter 4,8 mg/die	4,8 - 6,8 mg/die	6,8 - 8,2 mg/die	8,2 - 9,6 mg/die	über 9,6 mg/die
von I7 Jahren	0	0	I	0	2
I im Alter	unter 5,3				
von I8 Jahren	I	0	0	0	0
8 im Alter	unter 5,8	5,8 - 7,8	7,8 - 9,8	9,8 - II,6	über II,6
von I9 Jahren	0	0	I	0	7
6 im Alter	unter 6,3	6,3 - 8,3	8,3 - II,5	II,5 - I2,7	über I2,7
von 20 Jahren	0	0	2	2	I
2 im Alter v.	unter 6,8	6,8 - 9,0	9,0 - II,6	II,6 - I4,2	über I4,2
2I-22 Jahren	0	0	0	0	2
7 im Alter v.	unter 7,2	7,2 - 9,2	9,2 - I2,2	I2,2 - I4,8	über I4,8
24-28 Jahren	I	I	0	3	2
26 Patienten	2	I	4	5	I4

2. Ausscheidung der 17 - KS bei 21 weiblichen Patienten

Die Ergebnisse dieser 17 - KS - ausscheidung sind an Hand der Tabellen 7 und 8 abzulesen. Bei einer Versuchsgruppe von 7 Patienten im Alter von 22 - 29 Jahren konnte man einen signifikanten Unterschied feststellen. Hier war ein Wert erniedrigt, zwei Werte lagen im Bereich der Norm, vier Werte waren stark erhöht. Bei einer Gruppe von 5 19jährigen Patienten ergab sich kein signifikanter Unterschied, doch der ermittelte Unterschied wies eine Wahrscheinlichkeit von 90 % auf. Bei einer Gruppe von 3 Patienten im Alter von 20 - 21 Jahren konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Bei 6 weiteren Patienten im Alter von 15 - 18 Jahren waren die Ausscheidungswerte bei einem Patienten erniedrigt, bei drei Patienten lagen die Werte im Bereich der Norm, bei zwei Patienten über der Norm.

Bei Prüfung der Signifikanz für jeden einzelnen weiblichen Probanden ergab der ermittelte Unterschied bei 5 Personen eine Wahrscheinlichkeit von über 95 %. Die übrigen Ergebnisse bewegten sich im Bereich der Norm.

Bei einem Durchschnittsalter von 20 Jahren lag der Mittelwert aller 17 - KS - ausscheidungen noch im Bereich der Norm; es konnte auch kein signifikanter Unterschied gegenüber Gesunden gefunden werden.

Tabelle 7

Ausscheidung von I7 - KS bei 2I Frauen mit A. v. an 3 verschiedenen Tagen in mg/die mit einem Durchschnittsalter von 20,0I Jahren

Personen	Alter	I. Tag	2. Tag	3. Tag	Mittelwert	Mittelwert in % der Norm	
I	I5 J.	4,98	I3,60		6,I6	94,8	n. s.
2	I5 J.	4,26	3,I0	5,39	4,25	65,4	n. s.
3	I7 J.	9,80	7,98	4,55	7,77	I00,9	n. s.
4	I7 J.	II,47	I3,I9	II,27	II,97	I55,5	s.
5	I8 J.	II,II	I4,80	6,66	7,32	90,3	n. s.
6	I8 J.	I3,94	I0,50		I2,26	I5I,4	s.
7	I9 J.	8,5I	I0,I0	I5,I9	II,27	I32,6	n.s.
8	I9 J.	8,20	I2,70	II,70	I0,87	II6,I	n. s.
9	I9 J.	7,80	II,80	I3,80	II,I3	I29,8	n. s.
I0	I9 J.	II,80	9,98	6,50	9,43	II0,9	n. s.
II	I9 J.	6,98	I5,60		II,29	I3I,6	n. s.
				Mittelwert :	I0,80	I27,I	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten gesunder I9jähriger				t - Test: p kleiner als 0,I0		n. s.	
I2	20 J.	I4,78	I7,89	I2,75	I5,II	I7I,8	s.
I3	2I J.	8,20	II,72	I2,75	I0,89	I23,2	n. s.
I4	2I J.	I3,I0	6,80	8,86	9,59	II3,I	n. s.
				Mittelwert :	II,89	I36,0	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten Gesunder i. A. von 20-2I J.				t - Test: p kleiner als 0,I5		n. s.	
I5	22 J.	I5,70	I4,80	I3,90	I4,80	I64,4	s.
I6	23 J.	I2,25	I5,67	II,35	I3,09	I45,4	n. s.
I7	23 J.	I8,23	I3,80	8,86	I3,96	I55,I	n. s.
I8	23 J.	I2,94	9,58		II,26	I24,0	n. s.
I9	23 J.	6,95	3,80	8,3I	6,35	70,6	n. s.
20	24 J.	I7,80	I3,75	I5,67	I5,74	I74,9	s.
2I	29 J.	I0,45	7,I5		8,80	98,8	n. s.
				Mittelwert :	I2,00	I33,3	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten Gesunder i. A. von 22-29 J.				t - Test: p kleiner als 0,05		s.	

Bei einem Durchschnittsalter von 20,0I Jahren liegt der Mittelwert der Ausscheidungen aller 2I Patienten bei 9,92 mg/die bzw. bei I20,9 %; t - Test: p kleiner als 0,35 n. s.

Tabelle 8

Ausscheidung von I7 - KS im Harn von 2I Frauen im Alter von I5 - 29 Jahren

Zahl der Pat.	Erniedrigte Werte	Untere Normwerte	Normwerte	Obere Normwerte	Über Norm
2 im Alter	unter 4,3 mg/die	4,3 - 5,5 mg/die	5,5 - 7,5 mg/die	7,5 - 8,7 mg/die	über 8,7 mg/die
von I5 Jahren	I	0	I	0	0
4 im Alter v.	unter 5,I	5,I - 7,I	7,I - 9,I	9,I - I0,8	über I0,8
I7-I8 Jahren	0	0	2	0	2
5 im Alter	unter 5,6	5,6 - 7,4	7,4 - 9,5	9,5 - II,4	über II,4
von I9 Jahren	0	0	I	4	0
I0 im Alter v.	unter 5,8	5,8 - 7,5	7,5 - I0,0	I0,0 - I2,2	über I2,2
20-29 Jahren	0	I	2	2	6
2I Patienten	I	I	6	6	7

3. Ausscheidung der Gesamtöstrogene bei 26 männlichen Patienten

Bei der Gesamtöstrogenausscheidung fällt auf, daß bei jeder der Versuchsgruppen ein signifikanter Unterschied gegenüber den Ausscheidungswerten Gesunder besteht. Betrachtet man die Ergebnisse an Hand der Tabelle 9, so sieht man bei der Versuchsgruppe der 19jährigen, daß sich drei Werte im Bereich der unteren Norm befinden, die fünf anderen Werte zum Teil stark erniedrigt sind. Bei der Versuchsgruppe von 5 20jährigen Patienten liegen 2 Werte im Normbereich, 3 Werte sind erniedrigt. Ebenso verhält es sich bei der Gruppe von 7 Patienten im Alter von 24 - 28 Jahren; drei Werte liegen im Normbereich, vier Werte sind erniedrigt. Ähnliche Ergebnisse erhielt man bei 6 Patienten im Alter von 17 - 22 Jahren, bei denen sogar fünf Werte zum Teil stark erniedrigt waren.

Die Einzelberechnungen zeigten folgende Ergebnisse: Der ermittelte Unterschied ergab bei 17 Probanden eine Wahrscheinlichkeit von über 95 %. Die Ergebnisse der restlichen 9 Probanden bewegten sich noch im Bereich der Norm.

Beim Durchschnittsalter von 20,9 Jahren ist der Mittelwert der Gesamtöstrogenausscheidung erniedrigt, die Signifikanz erheblich.

Tabelle 9

Ausscheidungen von Gesamtöstrogenen bei 26 Männern mit A. v. an drei verschiedenen Tagen in gamma/die

Personen	Alter	I. Tag	2. Tag	3. Tag	Mittelwert	Mittelwert in % der Norm	
I	I7 J.	I,68	I,70	4,20	2,53	24,6	s.
2	I7 J.	2,I0	3,44	2,70	2,75	26,7	s.
3	I7 J.	4,80	3,70	4,25	4,25	4I,3	s.
4	I8 J.	2,25	3,I8	2,I0	2,5I	24,4	s.
5	I9 J.	3,I2	3,I2	2,40	2,88	27,9	s.
6	I9 J.	3,45	I0,92	I,44	5,27	5I,2	n. s.
7	I9 J.	3,95	3,40	2,73	3,36	32,6	s.
8	I9 J.	I0,20	9,90	5,20	8,40	8I,6	n. s.
9	I9 J.	2,47	2,35	2,57	2,59	25,I	s.
I0	I9 J.	6,I0	8,I0	6,00	6,73	65,3	s.
II	I9 J.	4,30	9,20		6,75	65,5	n. s.
I2	I9 J.	3,50	2,70	8,7I	4,97	48,3	s.
				Mittelwert :	5,I2	49,7	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten gesunder I9jähriger				t - Test: p kleiner als 0,0I25			s.
I3	20 J.	2,46	2,25	2,56	2,62	25,4	s.
I4	20 J.	I0,40	7,50	I0,40	9,43	9I,6	n. s.
I5	20 J.	8,40	6,20	6,40	7,00	68,0	s.
I6	20 J.	4,90	4,50	5,20	4,87	47,3	s.
I7	20 J.	3,90	3,40	8,20	5,I7	50,2	s.
				Mittelwert :	5,82	56,5	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten gesunder 20jähriger				t - Test: p kleiner als 0,05			s.
I8	2I J.	4,40	7,90	I4,40	8,90	86,4	n. s.
I9	22 J.	2,74	3,30	3,46	3,20	3I,I	s.
20	24 J.	3,58	3,62	2,90	3,33	32,3	s.
2I	24 J.	2,94	I0,73	2,46	5,43	52,7	n. s.
22	25 J.	2,26	3,I9	2,38	2,59	25,I	s.
23	25 J.	7,00	9,I0	9,00	8,37	8I,3	n. s.
24	26 J.	9,I0	8,70	7,60	8,50	82,5	n. s.
25	27 J.	9,50	9,20		9,30	90,3	n. s.
26	28 J.	2,40	2,73	3,30	2,8I	27,3	s.
				Mittelwert :	5,76	55,9	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten Gesunder i. A. von 24-28 Jahren				t - Test: p kleiner als 0,025			s.

Bei dem Durchschnittsalter von 20,9 Jahren liegt der Mittelwert der Ausscheidungen aller Patienten bei 5,I8 gamma/die bzw. bei 50,3 %; t - Test: p kleiner als 0,0025

4. Ausscheidung der Gesamtöstrogene bei 21 weiblichen Patienten (siehe Tabellen 10 und 11)

Ein wenig anders verhält sich die Ausscheidung der Gesamtöstrogene bei Frauen. Hier zeigen zwei Versuchsgruppen keine signifikanten Unterschiede, doch die in diesen Fällen ermittelten Unterschiede weisen immerhin eine Wahrscheinlichkeit von 85 % bzw. 90 % auf. Dieser Befund bedeutet keine Abweichung der Grundtendenz, sondern ist durch die sehr hohe Streuung der Werte Gesunder bedingt. Bei der einen Versuchsgruppe von 7 Patienten im Alter von 22 - 29 Jahren war zwar kein Wert erniedrigt, alle Werte lagen aber im unteren Normbereich. Bei der anderen Versuchsgruppe von 3 Patienten im Alter von 20 - 21 Jahren bewegten sich alle Werte ebenfalls im unteren Normbereich. Bei einer weiteren Gruppe von fünf 19jährigen Patienten konnte ein signifikanter Unterschied gefunden werden. Auch hier liegen alle Werte im unteren Normbereich. Bei 6 weiteren Patienten waren 2 Werte erniedrigt, die übrigen 4 im unteren Normbereich.

Die Einzelberechnungen zeigten folgende Ergebnisse: Der ermittelte Unterschied ergab bei 17 Probanden eine Wahrscheinlichkeit von über 95 %. Die Ergebnisse der restlichen 4 Probanden bewegten sich noch im Bereich der Norm.

Bei einem Durchschnittsalter von 20 Jahren liegt der Mittelwert der Gesamtöstrogenausscheidung im unteren Normbereich, der Unterschied ist signifikant.

Tabelle IO

Ausscheidung von Gesamtöstrogenen bei 2I Frauen mit A. v. an drei verschiedenen Tagen in gamma / die

Personen	Alter	I. Tag	2. Tag	3. Tag	Mittelwert	Mittelwert in % der Norm	
I	I5 J.	3,60	7,50		5,55	38,2	s.
2	I5 J.	2,75	3,02	3,30	3,02	20,8	s.
3	I7 J.	9,80	7,98	4,55	7,44	5I,3	s.
4	I7 J.	5,43	6,2I	8,I6	6,60	45,5	s.
5	I8 J.	5,40	2,30	3,50	3,73	25,7	s.
6	I8 J.	IO,40	6,70		8,55	59,0	s.
				Mittelwert :	5,65	38,9	
7	I9 J.	4,40	8,50	II,20	8,03	55,4	s.
8	I9 J.	6,05	3,80	6,30	5,38	37,I	s.
9	I9 J.	5,25	5,40	6,80	5,8I	40,I	s.
IO	I9 J.	4,30	4,30	5,50	4,70	32,4	s.
II	I9 J.	4,60	8,60		6,60	45,5	s.
				Mittelwert :	6,IO	42,I	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten Gesunder im Alter von I9 Jahren t - Test : p kleiner als 0,05 s.							
I2	20 J.	II,43	8,07	8,98	9,46	65,2	n. s.
I3	2I J.	8,05	4,80	7,30	6,72	46,3	s.
I4	2I J.	5,90	2,80	3,90	4,20	29,0	s.
				Mittelwert :	6,79	46,8	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten Gesunder im Alter von 20–2I Jahren t - Test : p kleiner als 0,I5 n. s.							
I5	22 J.	8,90	9,07	6,63	8,20	56,6	s.
I6	23 J.	6,50	8,60	8,20	7,80	53,8	s.
I7	23 J.	IO,50	IO,50	9,IO	IO,03	75,0	n. s.
I8	23 J.	II,50	7,70		9,60	66,2	n. s.
I9	23 J.	5,00	I,90	7,20	4,70	66,9	s.
20	24 J.	II,23	8,07	8,98	9,46	65,2	n. s.
2I	29 J.	6,00	2,80		4,40	30,3	s.
				Mittelwert :	8,45	58,3	
Verglichen mit den Ausscheidungswerten Gesunder im Alter von 22-29 Jahren t - Test : p kleiner als 0,IO n. s.							

Bei einem Durchschnittsalter von 20,0I Jahren liegt der Mittelwert der Ausscheidungen aller 2I Patienten bei 6,75 gamma / die bzw. 46,5 %; t - Test : p kleiner als 0,025

Tabelle II

Ausscheidung von Gesamtöstrogenen bei Männern und Frauen

Kollekt.	Erniedrigte Werte	Untere Normwerte	Normwerte	Obere Normwerte	Über Norm
26	unter 6 gamma/die	6,0 - 8,3 gamma/die	8,3 - I2,3 gamma/die	I2,3 - I7,8 gamma/die	über I7,8 gamma/die
Männer	I7	3	6	0	0
2I	unter 4 gamma/die	4,0 -I0,5 gamma/die	I0,5 -I8,5 gamma/die	I8,5 - 24,0 gamma/die	über 24,0 gamma/die
Frauen	2	I9	0	0	0

5. Quotient Androgen / Östrogen

Betrachtet man Tabelle 12, so sieht man, daß sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten der Quotient zum Teil stark erhöht ist. Bei dem Durchschnittsalter männlicher Patienten von 20,9 Jahren ist der Unterschied gegenüber Gesunden signifikant, bei den weiblichen Patienten liegt die Wahrscheinlichkeit eines Unterschiedes bei 85 %.

Die Einzelberechnungen zeigen ein wesentlich günstigeres Ergebnis. Von den 26 Ergebnissen bei den Männern zeigen 17 Ergebnisse einen signifikanten Unterschied verglichen mit den Werten Gesunder; von den 21 Ergebnissen der Frauen zeigen sogar 20 einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 12

Quotient Androgen / Östrogen bei 26 Männern und 21 Frauen

Alter	männlich	Alter	weiblich
17 J.	2902 s.	15 J.	1110 s.
17 J.	6654 s.	15 J.	1403 s.
17 J.	3871 s.	17 J.	1814 s.
18 J.	2072 s.	17 J.	1766 s.
19 J.	4326 s.	18 J.	1962 s.
19 J.	2669 s.	18 J.	1433 s.
19 J.	4453 s.	19 J.	1403 s.
19 J.	1517 n. s.	19 J.	1605 s.
19 J.	4525 s.	19 J.	1914 s.
19 J.	2011 s.	19 J.	2007 s.
19 J.	1299 n. s.	19 J.	1712 s.
19 J.	2898 s.	20 J.	1496 s.
20 J.	3828 s.	21 J.	2283 s.
20 J.	1217 n. s.	21 J.	1620 s.
20 J.	677 n. s.	22 J.	1805 s.
20 J.	1591 n. s.	23 J.	1678 s.
20 J.	1726 n. s.	23 J.	1392 s.
21 J.	1926 s.	23 J.	1173 s.
22 J.	4494 s.	23 J.	1352 s.
24 J.	3967 s.	24 J.	1696 s.
24 J.	2273 s.	29 J.	917 n. s.
25 J.	2382 s.		
25 J.	1533 n. s.		
26 J.	1491 n. s.		
27 J.	893 n. s.		
28 J.	6403 s.		
Durchschnittsalter: 20,9 J.	Mittelwert: 2581 (bei Gesunden: von 699 - 1068)	Durchschnittsalter: 20,01 J.	Mittelwert: 1597 (bei Gesunden: von 448 - 621)

Verglichen mit den Mittelwerten Gesunder:

t - Test: p kleiner als 0,05

t - Test: p kleiner als 0,15 (n. s.)

V Diskussion

Wie sich bei unseren Untersuchungen gezeigt hat, ist die Ausscheidung von 17 - KS bei Männern mit A. geringfügig gesteigert.

Wenngleich nicht in allen Altersgruppen eine Erhöhung der 17 - KS - ausscheidung statistisch zu sichern war, ist insgesamt die Tendenz zur Erhöhung unverkennbar. Auch bei Frauen deutete sich eine Tendenz zur vermehrten 17 - KS - ausscheidung in einer Altersgruppe (23 - 29 Jahre) an, jedoch wird hier ein Unterschied gegenüber Gesunden nicht so deutlich. Die durchschnittliche Ausscheidung der Gesamtöstrogene war für die gesamte Gruppe der Männer und für die einzelnen Altersgruppen erniedrigt, die Differenzen gegenüber Normalpersonen stets signifikant. Die Verminderung der Gesamtöstrogenausscheidung war auch bei den untersuchten Frauen zu erkennen, wenngleich sie nicht für jede Person statistisch zu sichern war. Auch bei den Frauen ergab sich für die gesamte Gruppe eine statistisch signifikante Abweichung von den Normalwerten, und bei der Betrachtung von Tabelle 11 fällt auf, daß die bei Frauen erhaltenen Werte ausnahmslos unter der Norm oder im unteren Normbereich lagen. Logischerweise muß sich bei einer Tendenz zu erhöhten Androgen- und verminderten Östrogenausscheidungen eine Erhöhung der Androgen / Östrogen - Quotienten ergeben und tatsächlich wiesen 24 der 26 untersuchten Männer

- durchwegs deutlich - erhöhte Quotienten auf.

Es ergibt sich also aus unseren Untersuchungen, daß die auch schon von anderen Autoren (40, 41, 49, 50) als ätiologisch bedeutsam herausgestellte Verschiebung des Androgen / Östrogen - Quotienten - die Ausdruck einer Balancestörung im Haushalt der Sexualhormone ist - nicht auf einer einseitigen Vermehrung oder Verminderung einer Hormonfraktion beruht, sondern daß es sich um eine komplexe Störung handelt.

Unsere Befunde bestätigen die Ergebnisse von U. J. Wile, J. S. Snow und J. T. Bradbury (49), die 1939 ihre Ergebnisse mit biologischen Tests ermittelten. Die Androgenwerte bei ihren Untersuchungen waren erhöht, die Östrogenwerte stark reduziert und so auch der Quotient Androgen / Östrogen deutlich vergrößert. Weiterhin bestätigten unsere Befunde die Ergebnisse von Lawrence und Werthessen (40), Aron Brunetière (41), Dubovyi (50) und Schreuß (35). Ihre Arbeiten zeigten, daß der Quotient Androgen / Östrogen bei Aknepatienten gestört ist und zwar zu Gunsten der Androgene, wobei es sich eher um eine Verminderung der Östrogene als um eine Vermehrung der Androgene handelt.

Unsere Ergebnisse bekräftigen ebenfalls die großteils empirisch gewonnenen Erkenntnisse, daß die Zufuhr von Follikelhormonen die A. zur Abheilung oder Besserung bringen kann. H. Zimmermann behandelte 21 weibliche Pa-

tienten mit Östrogenen und zwar mit Östrastilben D. Er erreichte in 13 Fällen ein gutes, bei 7 Patienten ein befriedigendes Therapieergebnis. Nur bei einer Patientin stellten sich keine wesentlichen Befundsänderungen ein. Ähnliche Erfolge erzielte er bei 22 männlichen Patienten. Zu gleich guten Ergebnissen kamen Miescher und Stark bei 16 Aknepatienten, die mit Ovocyclin behandelt wurden. Eine ausgesprochene Besserung zeigten 10 Patienten, eine leichte Besserung 4 Patienten; unbeeinflußt bleiben 2 Patienten.

Daß durch östrogene Hormone bei einer großen Anzahl sowohl Frauen als auch Männern Erfolge erzielt worden sind, findet sich in der Literatur wiederholt erwähnt. Es ist nicht bekannt, daß in irgendeinem Fall durch Zuführung von Östrogenen eine Verschlechterung bewirkt worden ist.

Auch durch ovulationshemmende Östrogen - Gestagen - Kombinationen konnte man die A. zur Abheilung oder Besserung bringen. Die Erklärung findet sich bei den vorliegenden Hormonmustern (Östrogen wird zugeführt, Gestagen bremst Androgenproduktion, also eine absolute Erhöhung des Östrogenspiegels). Diese Erklärung ist noch einleuchtender, seitdem man weiß, daß die Biosynthese der Östrogene im Ovar aus Androgenen erfolgt (Simmer). Es ist vorstellbar, daß bei Patienten mit A. v. möglicherweise eine mangelnde Umwandlung der Androgene erfolgt.

Nach diesen Vorstellungen könnte die günstige Beeinflussung der A. auf das in dem verwandten Medikament enthaltene Gestagen zurückgeführt werden, welches die Biosynthese von Progesteron und Östrogenen im Ovar zu reduzieren im Stande ist. Daher ist wahrscheinlich die Produktion der Androgene vermindert (Kümmel). Da das Äthinylnortestosteronacetat androgene Nebenwirkungen hat, müßten theoretisch bei Gabe anderer Ovulationshemmer - insbesondere Aconcen (mit dem antiandrogen wirksamen Gestagen Chlormadinonacetat) - noch bessere Therapieergebnisse bei der A. v. zu erzielen sein. Das entspricht auch unseren tatsächlichen Erfahrungen.

Kümmel nahm eine Behandlung an 49 Patienten mit A. v. vor. Er therapierte Anovlar, das in einem Dragee 4 mg Äthinylnortestosteronacetat und 0,05 mg Äthinylöstradiol enthält. In 88,1 % der Fälle erreichte er eine günstige Beeinflussung der A.

VI Zusammenfassung

Bei 26 Männern im Alter von 17 - 28 Jahren und 21 Frauen im Alter von 15 - 29 Jahren mit A. v. wurde die Menge der im Harn ausgeschiedenen 17 - KS und Gesamtöstrogene bestimmt. Sowohl bei den Männern als auch bei den Frauen ergab sich eine Differenz zwischen den Werten der Aknepatienten und den der Gesunden. Die allgemeine Tendenz zeigte bei den Aknekranken eine erhöhte 17 - KS - ausscheidung. Eine wesentlich größere Differenz zwischen Werten von Aknepatienten und denen Gesunder war bei der Gesamtöstrogenausscheidung festzustellen. Bei Männern wie bei Frauen lagen die Werte zum großen Teil unter der Norm und im unteren Normbereich. Bei den meisten Patienten ließ sich ein signifikanter Unterschied gegenüber Gesunden feststellen.

Infolgedessen war der Quotient Androgen / Östrogen zum Teil extrem erhöht; nur zwei Werte von insgesamt 47 lagen im Bereich der Norm. Alle Patienten zeigten ein gestörtes Gleichgewicht bei der Androgen- und Östrogenproduktion und zwar stets zu Gunsten der Androgene, wobei es sich um eine starke Verminderung der Östrogene handelt.

VII Literatur

1. BRAUN, W.: Talgdrüsenerkrankung
Handbuch der Dermatologie und Venerologie
Gottron - Schönfeld Bd. II
(1959)

2. BOHNSTEDT, R. M.: Dermatologie Bd. 120, 180,
(1965)

3. ZIMMERMANN, H.: Zur Ätiologie, Therapie und Metaphylaxe der Akne vulgaris,
Dt. Gesundheitswesen, 427,
(1961)

4. JADASSOHN, W.: Vortrag internationaler Dermatologenkongreß,
Stockholm 1957
Hautarzt 9, 471, (1958)

5. KADEN, R.: Akne vulgaris in der Praxis
Medizinische, 1283, (1958)

6. URBACH, E. und SCHILLER, W.: Der heutige Stand des Akneproblems mit besonderer Berücksichtigung der Akne sexualis,
Med. Klinik, 1701, (1937)

7. ULLMANN, K.: Zum hormonalen Ursprung der Akne vulgaris,
Zbl. Hautkrankheiten 41, 38,
(1932)

8. PICK, W.: Akne und innere Sekretion
Arch. für Dermatologie 131,
350, (1921)

9. VAN STUDDIFORD, M. T.: Effect Of Hormones Of The Sex Glands On Acne
Arch. Of Derm. 31, 333,
(1935)

10. KÜHNAU, W.: Therapie der Akne mit NNR - Hormon, Derm. Wchschr., 1146,
(1951)

11. WINKLER, K.: Endokrinium und Akne vulgaris, Aestetische Medizin 9, 298, (1966)

12. ADAM, W. und NIKOLOWSKI, W.: Vit. A Therapie und 17 KS - ausscheidung Arch. klin. exp. Dermatologie 201, 141, (1955)

13. RITTER, H.: Zur Ätiologie und Therapie der Acne iuvenilis und rosacea Derm. Wchschr. 110- 111, 233, (1940)

14. ABDERHALBEN, R.: zit. nach Wadel, Fermentforschung 14, (1934) und Murken, Z. exp. Medizin 103, 387, (1938)

15. HALLA, F.: Problem der Akne vulgaris Kosmet. 3, 43, (1954)

16. MIESCHER, G und STARK, O.: Betrachtung zum Problem der Aknebehandlung Dermatologica 45, 225, (1950)

17. HAMILTON, J. B.: Cryptorchidism And Intermittently Retracted Testis J. clin. Endocrin. 1, 540, (1941)

18. HOOKS und PFEIFFER: Effects Of Sex Hormones Apon Body Growth, Skin, Hair And Sebaceous Glands In The Rat, Endocrinology 32, 69, (1943)

19. RONY, H. R. und ZAKON, J. S.: Effect Of Endocrine Substances On The Adult Human Scalp, Arch. Derm. a. Syph. 52, 323, (1945)

20. BLUMENTHAL, F.: Hormonale Einflüsse bei Akne vulgaris Derm. Wchschr., 411, (1953)

21. BEREITER, G.: Zur Therapie der Akne vulgaris Med. Klinik, 151, (1954)

22. BORELLI, S., GÖTZ, H., SCHIRREN, G. und SPIER, H. W.: Zweiter Bericht über den internationalen Dermatologenkongreß in London, Akne vulgaris und Seborrhoe Hautarzt, 182, (1963)

23. BRACHMANN, M.: Erfahrungsbericht zur Therapie und Nachbehandlung der Akne vulgaris Med. Klinik 44, 2003, (1959)

24. ROTHMANN, S.: Acne - Problem Hautarzt, 9, 186, (1958)

25. FLECK, F. Ist die Krankheitsbezeichnung keimdrüsenbedingte Akne vulgaris endokrinologisch gerechtfertigt? Dt. Gesundheitswesen, 205, (1958)

26. MASLAND, HEALD und GALLANGHER: Some Comments Of Acne Vulgaris In Adolescents J. of Pediatries 49, 680, (1956)

27. HOLZEGEL, K.: Akne vulgaris Hautarzt 15, 467, (1964)

28. GARTMANN, H.: Schambehaarung bei Akne vulgaris Zt. für Haut- und Geschlechtskrankheiten 18, 285 (1955)

29. AMAN, W.: Mitteilung über günstige Wirkung von Nebennierenrindenhormon bei einem Fall von prämenstrueller und präovulatorisch auftretender Akne vulgaris Zt. für Haut- und Geschlechtskrankh. 35, 139, (1963)

30. VADASZ, E. und DEBRECZENI, M.: Beiträge zum hormonalen Hintergrund der Akne Zt. für Haut- und Geschlechtskrankh., 34, (1966)

31. KÜMMEL, J.: Beeinflussung der Akne vulgaris durch Ovulationshemmer Med. Welt Bd. 8, (1966)

32. KADEN, R.: Untersuchung über Androgenaktivität bei Akne vulgaris, Derm. Wchschr. 135, 33, (1967)

33. SCHIRREN, C.: Akne vulgaris tgl. Praxis, 455, (1966)

34. SCHIRREN, C.: Akne vulgaris Med. Klinik, 1228, (1964)

35. SCHREUSS, T. H.: Akne und Gonaden München. Med. Wchschr. 20, 728, (1956)

36. STRAUSS, J. S. und PONCHI, P. E.: Effect of Cyclic Progestin - Estrogen Therapy on Sebum and Acne in Women J. of American Med. Association, 815, (1964)

37. SAUTER, L. S.: Urinary Output of Total and Individual Fraction of 17 - Ketosteroids in Patients with Acne Dermatologicy 131, 343, (1965)

38. KOOIJ, R.: Hormonbestimmung im Urin von Patienten mit Akne vulgaris, Dermatologica, 32, (1951)

39. KOOIJ, R., DINGEMANSE, E., HUIS IN T'VELD, G., VERBEEK, A. M. J. und HOFFMANN, W. J.: Hormone Estimations in the Urine of Patients with Acne Vulgaris Dermatologica, 175, (1954)

40. LAWRENCE und WERTHESSEN: The Endocrine Dyscrasia Of Acne Vulgaris In Women Endocrinology 27, 755, (1940)

41. ARON - BRUNETIERE, R.: An Attempt At A Physiopathological Explantion Of Seborrhoea And Acne Vulgaris Brit. J. Derm. 65, 157, (1953)

42. QUIROGA, M. I., GUILLOT, C. F., CORTI Y EUGENIO und FOLLMANN, R. N.: Die 17 - Ketosteroide in der Dermatologie
Zentralblatt für Haut- und Geschlechtskrankheiten 80, 232, (1950)

43. AMANN, W.: Zur Frage der Beziehung zwischen Geschlechtshormonen und Akne vulgaris
Med. Welt 22, 1223, (1964)

44. AMANN, W.: Auftreten einer zeitlich versetzten präovulatorischen Akne vulgaris bei gleichzeitig verzögerter Ovulation
Zt. für Haut- und Geschlechtskrankheiten, 280, (1964)

45. AMANN, W.: Die präovulatorische Akne und die prämenstruelle Akne
Zt. für Haut- und Geschlechtskrankheiten, 254, (1964)

46. ROSENTHAL, T. und KURZROK, R.: Excretion of estrin in acne
zit. bei 38

47. ROSENTHAL, T. und NEUSTAEDTER, T.: Estrogenic substance in blood of patients with acne
Arch. Derm. a. Syph. 32, 560, (1935)

48. MC. CARTHY, HUNTER, O. B.: Failure of therapy with glandular preparations in acne vulgaris
Arch. Derm. a. Syph. 35, 211, (1937)

49. WILE, U. J., SNOW, J. S. und BRADBURY, J. T.: Studies of Sexualhormones in acne
Arch. of Derm-and Syph. 39, 200, (1939)

50. DUBOVYI, M. I.: Bedeutung der 17 Ketosteroide in der Pathogenese der Akne vulgaris
Ref. Zbl. Haut- und Geschlechtskrankheiten 92, 351, (1955)

51. FINNERUD, C. W. et al.: Enovid in der Aknetherapie
Hautarzt 15, 677, (1964)

52. ZIMMERMANN, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1955)

53. ITTRICH, G.: Bestimmung der oestrogenen Hormone im Harn
Z. Hoppe - Seiler's 312, 9, (1958)

54. LORAINE, J. A. und BELL, E. T.: Hormone Excretion During The Normal Menstrual Cycle
Lancet II, 1340, (1963)

55. ABDERHALBEN, R.: Die Hormone
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg (1952)

56. KAISER, E., RINDT, W., CONRAD, K.-H. und ZIMMERMANN, W.: Normalausscheidung von 17 Ketosteroiden im Harn bei Menschen
Acta endocr. 47, 285, (1964)

57. BROWN, J. B.: Wissenschaftliche Tabellen
Geigy / Basel 7, 743, (1968)

58. WINNE, D.: Zur Auswertung von Versuchsergebnissen
Z. Arzneimittelforschung 17, 515, (1967)

Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Zaun danke ich für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Zimmermann bin ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und ebenfalls für die Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit dankbar.

L e b e n s l a u f

Am 1. Mai 1943 wurde ich als zweites Kind des Arztes Georg - Wilhelm Lauenstein und seiner Ehefrau Ursula geb. Hohlfeld in Kaltenkirchen, Kreis Segeberg, geboren

1950 wurde ich in Hamburg - Harburg eingeschult. Ab 1956 besuchte ich das Gymnasium in Harburg, ab 1959 die Eichenschule in Scheeßel. Im März 1964 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1964 wurde ich an der Universität des Saarlandes für das Fach Medizin immatrikuliert und beendete dort im Juli 1970 das Studium mit dem Staatsexamen.

Seit September 1970 bin ich in der Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Winterberg in Saarbrücken als Medizinalassistent tätig.